Ueber einige Wirkungen
der
Methylindolcarbonsäure.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

vorgelegt

der medicinischen Facultät

zu Erlangen

am 31. März 1887

von

Paul Volkhardt,
approbirtem Arzt
aus Zirndorf.

ERLANGEN.
Druck der Universitäts-Buchdruckerei von Junge & Sohn.
1888.

Ueber einige Wirkungen
der
Methylindolcarbonsäure.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

vorgelegt

der medicinischen Facultät

zu Erlangen

am 31. März 1887

von

Paul Volkhardt,
approbirtem Arzt
aus Zirndorf.

ERLANGEN.
Druck der Universitäts-Buchdruckerei von Junge & Sohn.
1888.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät.
Referent: Prof. Dr. Penzoldt.

Als mir von Herrn Professor Dr. Penzoldt die Methylindolcarbonsäure zu pharmakologischer Untersuchung freundlichst überlassen worden war, und ich mir die Frage vorlegte, welche Eigenschaften diesem Präparate als die in den Vordergrund tretenden wohl zukommen dürften, musste ich zunächst erwarten, dass die Methylindolcarbonsäure als Derivat des Indols eine dem Indol gleiche oder doch ähnliche Wirkung erkennen lassen würde. Das Indol ist aber wie alle Endprodukte der fermentativen Spaltung aus der aromatischen Reihe ein Antiseptikum. Diese Eigenschaft des Indols, sowie eine Reihe anderer aromatischer Fäulnissprodukte hat Wernich (Virchow's Archiv, Bd. 78 S. 51) genauer untersucht, und mögen die Ergebnisse genannter Untersuchungen, als die, meines Wissens, bis jetzt massgebenden an dieser Stelle mitgetheilt werden.

Wernich stellte am 25. April ein Gemisch von 7,5 Fleischfibrin, 0,75 Indol, 750 cm Wasser und einem Zusatz von kohlensaurer Natronlösung im Brutofen auf. In einer mit losem Stöpsel verschlossenen Flasche hat sich diese Mischung bis zum 4. August mit vollkommen reinem Indolgeruch, ohne Gasentwicklung etc., fast klar mit ganz leichtem, grünlichgelbem Trübungsanflug erhalten. Bakterien sind mikroskopisch darin nicht wahrzunehmen. Impfungen aus diesem Gemisch bewirkten in den Culturapparaten niemals eine Trübung.

Eine 1‰ Indollösung vermag also auf 100 Tage, eventuell noch viel länger, bei nur relatlv behindertem Lnftzutritt die Fleischfäulniss zu verhindern.

Mit einer Indollösung von gleicher Stärke wurde saure Nährflüssigkeit in der Weise gemischt, dass verschiedene Culturapparate $^1/_6{}^0/_{00}$, $^1/_3{}^0/_{00}$, $^1/_2{}^0/_{00}$, $^2/_3{}^0/_{00}$ und $^4/_5{}^0/_{00}$ reines Indol enthielten. Es trat nach Infektion bei der ersten, zweiten und dritten Reihe Trübung ein, während die mit $^2/_3{}^0/_{00}$ und mehr versetzten Gläser über den sechsten Tag hinaus klar blieben.

In ähnlichen Verhältnissen wurde dann dieselbe Indollösung mit neutralisirter Nährflüssigkeit gemischt, so dass also in dieser $^1/_5$, resp. $^1/_3$, resp. $^1/_2$, resp. $^2/_3$, resp. $^4/_5{}^0/_{00}$ reines Indol zur Wirkung kamen. Geimpft trübten sich von diesen Versuchsgläsern nur die mit dem geringsten Indolgehalt von $^1/_5{}^0/_{00}$ — und auch diese am 3. Tage nur leicht; die von $^1/_3{}^0/_{00}$ Indolgehalt aufwärts blieben klar.

Es bewirkt also ein Zusatz von Indol in sehr ausgeprägter Weise Asepsis der Nährflüssigkeiten, und zwar in saurer $^2/_3{}^0/_{00}$, in neutralisirter bereits $^1{}^0/_{00}$.

Faule Fleischflüssigkeit in den Verhältnissen wie 1 : 1, 1 : 2, 1 : 4, 1 : 6, 1 : 8, 1 : 10, 1 : 15 und 1 : 20 mit $1{}^0/_{00}$ Indollösung gemischt, bewirkten nach sofortiger Verimpfung in frischer Nährflüssigkeit stets starke Trübungen derselben.

Derselbe Erfolg trat auch ein, wenn man die Mischungen erst nach einem Stehenlassen von 30, 40 und 60 Minuten zu Weiterimpfungen benutzte. Dagegen erwiesen sich Mischungen von 1 Theil Bakterienflüssigkeit mit 12, resp. 15 Theilen Indollösung, welche 24 Stunden gestanden hatten, als antiseptisch präparirt. Keines der hieraus geimpften Gläser trübte sich.

Momentan ist also durch $^{20}/_{21}{}^0/_{00}$ betragenden Zusatz von Indol ein antiseptischer Einfluss nicht zu erreichen. Nach 24stündiger Einwirkung erfüllen $^{11}/_{12}{}^0/_{00}$ diesen Effekt.

Neben diesen die aseptische und antiseptische Wirkung des Indols beweisenden Versuchen Wernichs sei nur

noch die diesbezügliche Arbeit von Odermatt (Journal für pr. Chemie, Bd. 18 S. 249) erwähnt. Odermatt sucht den Beweis für die fäulnisswidrige Eigenschaft des Indols in dem Umstande, dass in faulenden Massen mit der Abnahme und dem Verschwinden des Indols aus denselben die Fäulniss in ihnen zunimmt.

Wenn ich nun im Hinblick auf diese Eigenschaft des Indols eine gleiche oder doch ähnliche antiseptische Eigenschaft von der Methylindolcarbonsäure erwarten zu müssen glaubte, so dürfte damit der in meinen Untersuchungen vorherrschende Gedanke, irgend eine entsprechende Wirkung von dem untersuchten Präparate constatiren zu können, gerechtfertigt sein.

Bevor ich nun zur Schilderung der angestellten Versuche übergehe, wird es angemessen sein, zuerst mit wenig Worten auf die Darstellung und das chemische Verhalten der Methylindolcarbonsäure einzugehen.

Nach O. Hess[1]), der unter Emil Fischers Leitung arbeitete, wird die Methylindolcarbonsäure folgendermassen dargestellt: Die rohe Methylphenylhydrazinbrenztraubensäure wird fein zerrieben und mit der ungefähr fünfzehnfachen Gewichtsmenge zehnprozentiger Salzsäure übergossen und das Gemisch auf dem Wasserbade erwärmt. Die Masse löst sich dabei in der Regel mit rother Farbe fast vollständig und nach kurzer Zeit beginnt die Methylindolcarbonsäure in wenig gefärbten Nadeln auszufallen. Wendet man concentrirtere Lösungen an als oben angegeben, so beginnt die Ausscheidung der neuen Säure noch ehe die ursprüngliche in Lösung gegangen ist. Schwimmt keine geschmolzene Methylphenylhydrazinbrenztraubensäure mehr auf der Lösung, so ist die Reaktion beendigt und es wird rasch abgekühlt und die ausgeschiedene

[1]) Synthese von Indolderivaten Dissertation v. O. Hess 1884.

Krystallmasse abfiltrirt. Durch Eindampfen der Mutterlaugen mit dem Wasserbade wird noch etwas Carbonsäure erhalten. Sie stellt so ein schwach gelbroth gefärbtes Krystallpulver dar, das auf dem Wasserbade getrocknet und aus siedendem Alkohol einige Male umkrystallisirt wird. So erhält man die Substanz rein, in kleinen weissen Nadeln, die bei 212° schmelzen. Aus der Analyse berechnet sich die Formel $C_{10}H_9NO_2$.

Die so dargestellte Methylindolcarbonsäure ist in kaltem Wasser fast unlöslich, in heissem Wasser schwer löslich. Von heissem Alkohol, Aether und Benzol wird sie leicht aufgenommen. In Alkalien und Ammoniak löst sie sich ebenfalls sehr leicht und wird durch Säuren wieder unverändert abgeschieden. Concentrirte Mineralsäuren lösen sie mit rother Farbe. Durch Natriumamalgam wird sie in wässriger Lösung nicht verändert, sie löst sich, wird aber durch Zusatz von Säuren wieder unverändert abgeschieden, was durch Bestimmung des Schmelzpunktes constatirt werden kann. Durch Jodwasserstoffsäure, sowie Chlorphosphor wird sie sofort verändert, auch Kaliumpermanganat wirkt schon in der Kälte ein. Beim raschen Erhitzen destillirt sie zum grössten Theile unzersetzt; erhitzt man sie dagegen längere Zeit auf Schmelztemperatur, so zerfällt sie glatt in Methylindol und Kohlensäure.

Dass die Darstellung der Methylindolcarbonsäure, sowie anderer Indolderivate durch E. Fischer und O. Hess für die Möglichkeit der Untersuchung des Indols selbst von weittragender Bedeutung ist, sei hier nur kurz erwähnt; das Indol ist eigentlich erst durch die Kenntniss von der Synthese seiner Derivate in jeder Beziehung zugänglicher geworden.

[ ] Die Schwierigkeiten, welche das chemische Verhalten der Methylindolcarbonsäure der physiologischen Unter-

suchung derselben in den Weg legt, werden wir jedoch bald kennen lernen.

Das Haupthinderniss, welches die Methylindolcarbonsäure in ihrem chemischen Verhalten den Versuchen entgegenstellt, ist darin zu suchen, dass sie in Wasser sozusagen unlöslich ist; sowohl in kaltem als auch in siedendem Wasser lösen sich nur so minimale Spuren der Säure, dass mit diesen Lösungen nicht experimentirt werden kann. Der Umstand, dass die Methylindolcarbonsäure in heissem Alkohol löslich ist, bietet aber für die Unlöslichkeit derselben in Wasser keinen Ersatz, da eben der Alkohol keine indifferente Flüssigkeit ist. Aber auch mit dieser Löslichkeit in heissem Alkohol ist es nicht weit her, denn sobald das Verhältniss der Säure zum Alkohol mehr als 4 : 100 beträgt, fällt diese sofort nach dem Erkalten des Alkohols in Flocken und Krystallen wieder aus, und sind deshalb alkoholische Lösungen von mehr als 4% zu subcutanen Injektionen z. B. fast unbrauchbar, denn diese müssten in ganz heissem Zustande verwandt werden, ein Umstand, der die Genauigkeit der Versuche, wenn nicht unmöglich macht, so doch sehr beeinträchtigt. Nach längerem Stehen scheidet sich die Methylindolcarbonsäure aber schon aus 3% und 2% alkoholischen Lösungen wieder aus, ein Nachtheil, der sich, wie gezeigt werden wird, bei einer Reihe von Versuchen sehr fühlbar macht.

Gegenüber dieser Unannehmlichkeit der Methylindolcarbonsäure bezüglich ihrer Löslichkeit erwies sich das Natriumsalz der Säure zu Versuchszwecken viel geeigneter.

Das methylindolcarbonsaure Natrium reagirt neutral, ist in kaltem Wasser schwer, beim Erhitzen jedoch gut löslich, und die Lösungen halten sich lange Zeit in ganz unverändertem Zustande.

Aus den angeführten Gründen wurden nun bei den Versuchen, welche einen flüssigen Zustand der Methyl-

indolcarbonsäure nothwendig machten, theils, soweit irgendwie thunlich, alkoholische Lösungen der Säure selbst verwandt, theils, soweit der geringe Vorrath reichte, wässrige Lösungen des methylindolcarbonsauren Natriums in Anwendung gebracht.

I. Versuchsreihe.

Nach Herstellung einer 5% Lösung von methylindolcarbonsaurem Natrium wird einem mittelgrossen Frosch eine ganze 1 ccm haltende Pravaz'sche Spritze voll dieser Lösung in den Rückenlymphsack injicirt. Während und direkt nach der Injektion ist dem Thiere gar nichts anzumerken, nach etwa 20 Minuten lässt es den Kopf hängen, reagiert auf Kneipen träge, die Athmungsfrequenz scheint etwas herabgesetzt. Im weiteren Verlaufe sitzt der Frosch wie betäubt da, reagirt jedoch auf Reize und macht, wenn man versucht seine Beine zu strecken, einen leichten Fluchtversuch. Nach weiteren 15 Minuten werden die Reize an den hinteren Extremitäten energischer durch Zuckungen beantwortet, als Reize an den vorderen Extremitäten, vereinzelte krampfhafte Athemzüge werden gemacht.

Etwa 45 Minuten nach der Injektion lässt sich der Frosch ohne Widerstand auf den Rücken legen, wirft sich aber bei lebhaftem Kneipen in die Beine wieder auf den Bauch. Der Frosch macht vereinzelte angestrengte Inspirationen, er sucht sich zu erheben, sinkt aber auf die vorderen Extremitäten zurück. Späterhin treten vereinzelte krampfhafte Zuckungen auf, der Frosch lässt sich ohne Widerstand auf den Rücken legen, und wirft sich nur auf ganz energische Reize hin, — Aufheben an einem Bein — wieder auf den Bauch. Lähmungserscheinungen sind eine Stunde nach der Injektion nicht zu konstatiren, der

Frosch macht auf kräftige Reize hin sehr energische aber ataktische Bewegungen. Fluchtversuche werden nicht gemacht. Der Frosch sitzt die ganze Zeit wie stark betäubt da. Fünf Stunden nach der Injektion treten permanente schwache Zuckungen auf und sind auch ausgesprochene Lähmungserscheinungen zu konstatiren, indem die Extremitäten abgezogen werden können und so liegen bleiben, ohne dass der Frosch den Versuch macht, sie wieder anzuziehen. Von Sensibilität scheint noch eine Spur vorhanden zu sein. Der Frosch ist stark aufgebläht. Am andern Tage ist das Thier wieder ziemlich munter und wird allmählig wieder ganz gesund.

Dieser Versuch wurde öfter wiederholt und lieferte im Wesentlichen immer das angegebene Resultat: Constant waren dabei: die Betäubungserscheinungen, die Störungen der Motilität und Sensibilität und die vollständige Wiedergenesung. (Nur ein sehr kleiner Frosch erholte sich nicht mehr.) Nicht constant waren dabei: das Auftreten krampfhafter Inspirationen und die Blähungserscheinungen.

II. Versuchsreihe.

Ein ziemlich kräftiger Frosch wird auf das Brett gespannt, die Arteria iliaca dextra freigelegt und unterbunden. Dann erhält der Frosch eine ganze Spritze einer 5% Lösung von methylindolcarbonsaurem Natrium unter die Haut der linken Schenkelbeuge eingespritzt, nach 5 Minuten wird wieder eine ganze Spritze voll derselben Lösung injicirt. Während dieser Injektionen macht das Thier sehr kräftige Befreiungsversuche. Jetzt wurde der Frosch freigemacht, etwa 20 Minuten nach der ersten Injektion, und gleich bei den ersten Hüpfversuchen war ein deutliches Nachschleppen der hintern Extremitäten zu be-

merken; bald darauf stellten sich krampfhafte Zuckungen ein. Im weiteren Verlaufe nehmen die Lähmungserscheinungen stark zu, und 30 Minuten nach der ersten Injektion ist das rechte hintere Bein ganz gelähmt, das linke reagirt auf Reize noch schwach. Der Frosch lässt sich ohne Widerstand auf den Rücken legen und macht nicht den geringsten Versuch sich umzudrehen. 5 Minuten später reagirt auch das linke hintere Bein auf die stärksten Reize nur äusserst schwach. Einige Minuten darauf liegt der Frosch mit gesenktem Kopf und ausgestreckten Extremitäten wie todt da und reagirt auf gar keine Reize. Das linke hintere Bein wird noch einmal spontan angezogen; nur ganz vereinzelte Athembewegungen sind wahrnehmbar; der Leib ist aufgebläht. Der Frosch bleibt wie todt liegen, nur die Herzaktion ist noch vorhanden. Anderen Tages ist das Thier todt.

Auch dieser Versuch wird wiederholt und liefert im Wesentlichen die gleichen Resultate.

Ebenso wie bei Versuch I sind auch hier die Störungen seitens der Sensibilität und der Motilität unverkennbar nur der grösseren Menge der injicirten Flüssigkeit entsprechend in verstärktem Maase. Die Thatsache, dass das Bein derjenigen Seite, an der die Unterbindung vorgenommen war, auch sobald, ja noch früher, gelähmt war als das andere, dürfte die lähmende Wirkung der Methylindolcarbonsäure auf das Centralnervensystem wahrscheinlich machen.

III. Versuchsreihe.

Ein ziemlich kräftiger Frosch wird aufgespannt und das Herz freigelegt. Die Herzschläge werden gezählt und es ergibt die Zählung in 10 aufeinander folgenden Minuten für die einzelne Minute im Durchschnitt 58—60 Schläge. Jetzt wird dem Frosch eine ganze Spritze voll einer 5%

Lösung von methylindolcarbonsaurem Natrium in den Bauchlymphsack injicirt und dann die Beobachtung der Herzkontraktionen fortgesetzt. Die Zahl der Herzschläge bleibt anfangs die gleiche, allmählig nimmt sie jedoch, wenn auch ganz langsam, ab, so dass 20 Minuten nach der Injektion die Zahl der Herzschläge in der Minute 48 und nach weiteren 10 Minuten 44 ist. Von da ab wird das Thier sehr unruhig und macht in Zwischenräumen von etwa einer Minute ganz energische Bewegungen und Befreiungsversuche. Nach weiteren 10 Minuten fällt die Frequenz der Herzschläge bis auf etwa 40 in der Minute, doch ist dieses Resultat wegen der grossen Unruhe nicht mehr genau, und diese Unruhe erreicht etwa 45 Minuten nach der Injektion eine Höhe, die dazu zwingt, von weiteren Beobachtungen abzustehen und das Thier zu tödten.

Das Resultat dieses Versuches ist: Abnahme der Frequenz der Herzschläge um 18—20 in der Minute, fünfundvierzig Minuten nach Injektion einer ganzen Spritze voll einer 5% Lösung von methylindolcarbonsaurem Natrium. Ob diese Abnahme der Frequenz der Herzschläge allein eine Folge der Wirkung der Methylindolcarbonsäure ist, oder ob nicht andere Faktoren — Wasserverdampfung etc. — dabei eine Rolle spielen, ist noch unentschieden. Wiederholungen dieses Versuches haben gezeigt, dass Injektionen obiger Lösung zwar in der Regel eine Herabsetzung der Frequenz zur Folge haben, die aber oft so gering ist, dass sie nach längerer Beobachtung kaum 5 beträgt.

Die Einwirkung der Methylindolcarbonsäure auf die Herzthätigkeit scheint mir demnach, wenn sie überhaupt vorhanden ist, von so untergeordneter Bedeutung zu sein, dass sie in praktischer Beziehung kaum in Betracht kommen dürfte.

Die Richtigkeit dieser Annahme fand ich bei einem späteren Versuche bestätigt, indem nach Einnahme von 3 gr Methylindolcarbonsäure bei mir selbst absolut kein Einfluss weder auf die Frequenz, noch auf die Regelmässigkeit, noch auch auf die Stärke des Pulses zu bemerken war. Dabei ist noch zu constatiren, dass auch bei dem 1. Versuch der III. Reihe, wo die Frequenz der Herzschläge so bedeutend gesunken war, die Herzaktion des Frosches bis zuletzt eine regelmässige und durchaus kräftige war.

IV. Versuchsreihe.

1. Ein mittelgrosses Kaninchen erhält unmittelbar nacheinander 5 Spritzen voll einer 5% Lösung von methylindolcarbonsaurem Natrium unter die Haut des Rückens injicirt. Das Thier äussert keinen Schmerz und läuft ganz munter umher. Es treten gar keine Erscheinungen auf.

2. Dasselbe Kaninchen erhält am anderen Tag ein ganzes Gramm in Wasser gelösten methylindolcarbonsauren Natriums subcaten injicirt. Das Thier läuft anfangs munter umher, wird aber allmählig ruhiger und sitzt 35 Minuten nach der Injektion wie betäubt da. Auf starkes Kneipen tritt immer schwächer werdende Reaktion ein. Im weiteren Verlaufe stellen sich Lähmungserscheinungen ein; das Thier lässt sich die hinteren Beine abziehen, ohne den Versuch zu machen, sie wieder anzuziehen. Ebenso allmählig wie diese Erscheinungen auftraten, verschwinden sie wieder, und am andern Tage ist das Thier wieder ganz gesund.

3. Einem mittelgrossen Kaninchen wird mit der Schlundsonde 1 gr Methylindolcarbonsäure eingegeben. Da das Thier den grössten Theil des Eingeführten von sich

gibt, tritt ausser einer leichten Betäubung, die jedoch schnell verschwindet, keine Erscheinung auf.

4. Ein 1350 gr schweres Kaninchen erhält 1 gr Methylindolcarbonsäure, die in heissem Alkohol gelöst ist, injicirt, und zwar zuerst vier Spritzen und nach Verlauf von 30 Minuten die weiteren 6 Spritzen; dabei zeigte sich nun die schwere Löslichkeit und die damit verbundenen, oben erwähnten Unannehmlichkeiten der Methylindolcarbonsäure in ganz widerwärtiger Weise. Die im erkaltenden Alkohol schnell ausfallende Säure verstopfte die Injektionsspritze immer und immer wieder und musste vor jeder neuen Injektion erst wieder durch siedenden Alkohol durchgängig gemacht werden. So vergingen z. B. über der Injektion der letzten 6 Spritzen etwa 20 Minuten.

Um die unausbleibliche Wirkung des mit injicirten absoluten Alkohols für sich bemessen zu können, wurden einem anderen Kaninchen von 1200 gr Gewicht dasselbe Quantum absoluten Alkohols, das zu obiger Lösung verwandt worden war, also 10 gr durch zehn unmittelbar aufeinander folgende Injektionen beigebracht.

Das erste Kaninchen nun ist unmittelbar nach den Injektionen ganz munter und hüpft umher, allmählig lässt es sich aber ohne Widerstand die Hinterbeine etwas abziehen; später lässt es Urin und etwa 15 Minuten nach der Injektion wird es etwas unsicher auf den Beinen; im weiteren Verlaufe wird das Thier sehr unruhig und ist in fortwährender Bewegung, es hält die Ohren steif und putzt sich mit den Vorderpfoten. Ausser der Unsicherheit des Ganges treten bei mehrstündiger Beobachtung keine weiteren Erscheinungen auf. Am anderen Tage ist das Kaninchen wieder ganz gesund.

Ganz anders verhielt es sich mit dem Kontrolkaninchen. Das Thier ist fast unmittelbar nach den Injektionen schon ziemlich betäubt und lässt bald Urin, es

lässt sich auf die Seite legen und behält diese Seitenlage auch ganz ruhig bei. 15 Minuten nach den Injektionen reagiert das Thier auch auf starke Reize fast nicht mehr, die Betäubung nimmt stetig zu, die Athmung ist oberflächlich, die Herzaktion ist gut. Nach weiteren 30 Minuten wird das Thier fast leblos in den Käfig gelegt und ist am andern Morgen todt.

Während wir nun beim zweiten Kaninchen das ausgesprochene Bild einer akuten Alkoholvergiftung, die mit leichter Betäubung beginnt und mit dem Tod endet, vor uns haben, vermissen wir beim ersten Kaninchen, welches doch die gleiche Menge absoluten Alkohols zugeführt erhielt, das Auftreten der schweren und schwersten Erscheinungen der Alkoholvergiftung. Demnach möchte es scheinen, als ob die Methylindolcarbonsäure eine die Giftigkeit des Alkohols abschwächende Eigenschaft besitze. Bei Vergleichung beider Resultate darf jedoch nicht ausser Acht gelassen werden, dass das Kontrollkaninchen diese 10 gr absoluten Alkohols in einem Zeitraum von vielleicht 2 Minuten zu sich nahm, während beim ersten Kaninchen zwischen der ersten und letzten Injektion ein Zeitraum von über 40 Minuten liegt. Jedenfalls ist ein sicherer Schluss aus diesem Versuch nicht zu ziehen.

V. Versuchsreihe.

Da nach den bisherigen Versuchen eine besonders giftige Wirkung der Methylindolcarbonsäure ausgeschlossen schien, andrerseits besondere Befunde sich nicht ergeben hatten, glaubte ich an mir selbst vielleicht durch den Genuss des Präparates eine Wirkung beobachten zu können, die eventuell nach aussen nicht wahrgenommen werden konnte, und deshalb vielleicht noch nicht wahrgenommen wurde.

Zu diesem Zwecke nahm ich am ersten Tage 0,1 gr Methylindolcarbonsäure in Wasser; da keinerlei Wirkung zu verspüren war, nahm ich am zweiten Tage 0,2 gr, diesmal in Oblaten, da die Säure ohne Einhüllung genommen ein äusserst unangenehmes Kratzen im Halse verursacht; am dritten Tage nahm ich 0,3 gr, am nächsten 1,0 gr, dann 2,0 gr und zuletzt 3,0 gr. Bei dieser Dosis musste ich wegen des zu knapp bemessenen Vorrathes der Säure stehen bleiben, da ich doch noch für Versuche anderer Art deren nöthig hatte, eine Ergänzung meines Vorrathes aber mit den allergrössten Schwierigkeiten verknüpft war.

Irgendwelche Wirkung der Methylindolcarbonsäure war auf die genommenen Dosen hin in keiner Weise zu bemerken. Damit dürfte das Eine bewiesen sein, dass die Methylindolcarbonsäure eine erhebliche giftige Wirkung nicht besitzt und ihrer Anwendung zu etwaigen Heilzwecken in dieser Hinsicht nichts im Wege steht.

Bei dieser Gelegenheit sei kurz erwähnt, dass die Methylindolcarbonsäure absolut geruch- und geschmacklos ist, dass sie dagegen ein unangenehmes kratzendes Gefühl im Halse hervorruft. Dieses kratzende Gefühl macht sich auch noch geltend, wenn das Präparat in Oblaten gehüllt genommen wird. Sobald die umhüllende Oblate im Magen aufgelöst ist macht sich die Säure durch dieses unangenehme Gefühl durch die Speiseröhre hinauf bis in den Schlund bemerkbar.

Um nun diesen Versuch noch in anderer Hinsicht verwerthen zu können, fing ich den nach dem Genuss der Methylindolcarbonsäure entleerten Harn auf, um auf dessen Verhalten etwas näher eingehen zu können.

Der grösseren Einfachheit halber habe ich jedes zu einer bestimmten Zeit entleertes Quantum Harn in dem betreffenden Glase mit Ziffern versehen und bedeutet.

I.	1	Stunde	10	Minuten	nach	dem	Genuss	von	2,0 gr
II.	2	„	45	„	„	„	„	„	„ „
III.	4	„	25	„	„	„	„	„	„ „
IV.	7	„	—	„	„	„	„	„	„ „
V.	2	„	25	„	„	„	„	„	3,0 gr
VI.	4	„	50	„	„	„	„	„	„ „
VII.	6	„	30	„	„	„	„	„	„ „

Nr. I.—IV. wurden am 26. Oktober,
Nr. V.—VII. wurden am 27. Oktober

entleert, am 28. Oktober wurde die Untersuchung auf einen Farbstoff vom Inhalt sämmtlicher Gläser vorgenommen. Das Resultat war folgendes:

I. Nach Zusatz von rauchender Salzsäure und 5% filtrirter Chlorkalklösung schwach violett gefärbt, bei Zusatz von viel Chlorkalk gelb. Nach Zusatz von Eisenchlorid und Salzsäure dunkelgelb, schön roth, nach längerem Stehen rothgelb, etwas trübe.

II. Zus. von HCl braunroth, mit Chlorkalk nicht verändert, beim Ausschütteln mit Chloroform das Chloroform bräunlich gefärbt. Mit Eisenchlorid rothbraun und Niederschlag, bei Salzsäurezusatz tief roth, klar; gekocht: dunkelrothbraun. Nach längerem Stehen undurchsichtig. Beim Ausschütteln mit Chloroform, Chloroform tief roth, Flüssigkeit gelb, der Niederschlag bleibt bestehen. Mit Aether ausgeschüttelt, Aether gelb gefärbt, der Niederschlag verschwindet, Flüssigkeit gelbroth.

III. Zus. v. HCl kurze Zeit dunkelgelb, dann leicht grünlich gelb, trübe; Chlorkalk dazu intensiver grün, beim Hineinfallen violett. Nach längerem Stehen schön dunkelgrün, Chloroform bleibt weiss. Zusatz von 1 Tropfen Eisenchlorid dicker Niederschlag, carmoisinroth, mit Salzsäure dunkelbraunroth (schmutzig kirschroth), undurchsichtig; gekocht: schmutzig bräunlich grün. Nach längerem Stehen dicker Niederschlag mit braunen Flocken.

Mit Chloroform ausgeschüttelt, Chloroform roth, ohne Auflösung des Niederschlages. Mit Aether (und einigen Tropfen Alkohols, wegen des Absetzen) ausgeschüttelt, Aether rothgelb gefärbt, keine Auflösung des Niederschlages.

IV. Mit Salzsäure nichts, Chlorkalk dazu beim Einfallen gelb, dann grünlich (bei weiterem Chlorkalkzusatz intensiv gelb) nach längerem Stehen grünlich; Chloroform ganz klar. Mit Eisenchlorid allein schön bordeauxroth, ohne Niederschlag, Salzsäure dazu ziemlich unverändert; gekocht noch tiefer roth, ohne Niederschlag. Nach längerem Stehen schmutzig grau, dichter Niederschlag. Mit Chloroform ausgeschüttelt, Chloroform angedeutet roth (rosa) gefärbt. Mit Aether ausgeschüttelt, Aether schwach gelb gefärbt.

V. Mit Salzsäure unverändert, Chlorkalk dazu schwach grünlich. Nach längerem Stehen unbestimmte Farbe (grünlich violett). Mit Chloroform ausgeschüttelt, Chloroform schwach violett. Mit Eisenchlorid dunkel gelbroth, Salzsäure dazu unverändert; gekocht: tief bordeauxroth, klar. Nach längerem Stehen trüb, dunkelbraunroth. Mit Chloroform ausgeschüttelt, Choroform schön gelbroth. Mit Aether ausgeschüttelt, Aether röthlich gelb gefärbt.

VI. Mit Salzsäure nichts, Chlorkalk dazu schön grün. Nach längerem Stehen dunkelgrüne Färbung (graugrün). Mit Eisenchlorid dicker Niederschlag, sehr schön carmoisinroth, Salzsäure dazu undurchsichtig braun, Niederschlag löst sich. Gekocht: mehr trübe, dicker Niederschlag, schmutzig braungrün. Nach längerem Stehen schmutzig braungrün mit dickem Niederschlag. Mit Chloroform ausgeschüttelt, Chloroform schön gelbroth. Mit Aether ausgeschüttelt, Aether sehr stark roth gefärbt, Niederschlag nicht ganz gelöst, darunter sitzende Flüssigkeit dunkelroth.

VII. Mit Salzsäure nichts, Chlorkalk dazu gelbgrünlich, nach längerem Stehen unbestimmte Färbung (bräunlich grün), Chloroform farblos. Mit Eisenchlorid schön roth, Niederschlag, Salzsäure dazu dunkelroth, klar. Gekocht: Farbe unverändert und klar (zuerst Salzsäure und dann Eisenchlorid gibt dasselbe Resultat). Nach längerem Stehen schmutzig braun. Mit Chloroform ausgeschüttelt, Chloroform schwach rötlich. Mit Aether ausgeschüttelt, Aether schwach gelblich gefärbt.

Normaler Harn gibt mit Salzsäure nichts, Chlorkalk dazu keine Veränderung. Mit Eisenchlorid etwas dunkler gelb, Salzsäure dazu intensiv gelb; gekocht: rothgelb.

Aus vorliegenden Versuchen ergibt sich, dass in dem nach Genuss von 2,0 resp. 3,0 gr Methylindolcarbonsäure entleerten Harn eine Substanz enthalten ist, die dem Harn nach Zusatz von concentrirter Eisenchloridlösung eine rothe Färbung zu verleihen im Stande ist. Näheres über diesen Farbstoff zu erfahren und ihn isolirt zu erhalten ist mir leider trotz zahlreicher dahin zielender Versuche nicht gelungen.

Nach längerem Stehen sowohl in offenen als geschlossenen Gefässen nimmt der Harn eine immer dunklere Färbung an, bis er zuletzt fast schwarz erscheint.

Bemerkenswerther dürfte der Umstand sein, dass sich auf keinem nach Genuss von Methylindolcarbonsäure entleerten Harn auch nach langem Stehen (ich beobachtete den Harn 6 Monate lang) Schimmelpilze entwickelten. Diese Thatsache veranlasste die

VI. Versuchsreihe.

In offenen Bechergläsern wurden aufgestellt:

1. 50 ccm Harn versetzt mit 0,25 gr Methylindolcarbonsäure;

II. 50 ccm Harn versetzt mit 5,0 gr einer 5% methylindolcarbonsauren Natriumlösung;

III. 50 ccm Harn unversetzt.

Während nun bei Harn III schon am 5. Tage nach dem Aufstellen Schimmelpilzbildung auftritt, welche von Tag zu Tag stetig zunimmt, sind bei Harn I und II auch nach wochenlangem Stehen keine Schimmelpilze wahrzunehmen. Am 13. Tage nach dem Aufstellen wird die Reaktion von Harn III alkalisch, Harn I und II reagiren fortwährend sauer.

Nun wurden weiter aufgestellt in offenen Bechergläsern:

I. 50 ccm frisches Ochsenblut versetzt mit 0,25 gr Methylindolcarbonsäure;

II. 50 ccm fr. Ochsenblut versetzt mit 5,0 gr einer 5% methylindolcarbonsauren Natriumlösung;

III. 50 ccm fr. Ochsenblut unversetzt.

Blut III nimmt schon nach wenigen Stunden einen sehr üblen Geruch an, der im Verlauf einiger Tage so zunimmt, dass das ganze Zimmer darnach riecht. Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich bei Blut III schon am Tage nach der Aufstellung Mikroorganismen. Blut I und II nahmen den üblen Geruch erst einige Tage später an. Bacterien fanden sich bei mikroskopischer Untersuchung von Blut I und II erst am 7. Tage.

Das Resultat dieses Versuches dürfte sein:

Die Methylindolcarbonsäure verhindert das Wachsthum von Schimmelpilzen und wirkt hemmend auf die Entwicklung von Fäulnissbacterien ein, ferner verzögert sie auf sehr lange Zeit hinaus die alkalische Gährung des Harns.

VII. Versuchsreihe.

Kaninchen I, 2380 gr schwer, erhält einige Tropfen Tuberkelbacillen enthaltenden Sputums in eine Bauch-

hautwunde eingeimpft. Die Wunde wird durch die Naht sorgfältig vereinigt.

Kaninchen II, 1430 gr schwer, wird auf dieselbe Weise mit demselben Sputum geimpft und erhält täglich eine Injektion von einer ganzen Spritze voll einer 5% alkoholischen Lösung von Methylindolcarbonsäure.

Kaninchen III, 1070 gr schwer, wird wie Kaninchen I und II geimpft. Die verklebte Wunde wird nach zwei Tagen wieder aufgerissen, mit fein gepulverter Methylindolcarbonsäure bestreut und wieder vernäht. Die Wunde sieht an diesem Tage nicht besonders gut aus, die Wundränder sind geröthet. Das eingeimpfte Sputum ist käsig und eingedickt Nach weiteren zwei Tagen wird die Wunde wieder aufgerissen, die Wundränder sind nur ganz wenig geröthet, der käsige Inhalt der Wunde ist noch mehr eingedickt. Nach Bestreuung mit Methylindolcarbonsäure wird die Wunde wieder vernäht. Nach weiteren 2 Tagen wird die Wunde soweit als möglich nochmals geöffnet, sie sieht ausgezeichnet aus, ist mit guten Granulationen bedeckt. Der käsige Inhalt der Wunde ist ganz resorbirt, letztere wird noch einmal bestreut. Nach weiteren zwei Tagen ist die Wunde vollständig zugeheilt und ist fast nicht mehr wahrzunehmen. Das Thier ging später auffallender Weise unter Lähmungserscheinungen plötzlich zu Grunde, ohne dass dafür bei der Section eine Ursache gefunden werden konnte. Die zum Bestreuen der Wunde verwendete Menge von Methylindolcarbonsäure betrug höchstens 0,1 gr und konnte also unmöglich die Ursache sein, da andere Thiere über das zehnfache obiger Quantität ohne jeglichen Nachtheil vertrugen. Von Tuberkulose war makroskopisch und mikroskopisch nichts nachzuweisen.

Kaninchen I ging unter stetiger Abmagerung nach 29 Tagen zu Grunde, es hatte in dieser Zeit um 310 gr abgenommen. Auch bei diesem Thiere war eine Todes-

ursache nicht nachweisbar. Von Tuberkulose war nichts zu finden.

Kaninchen II, das täglich eine Injektion einer 5% alkoholischen Methylindolcarbonsäurelösung bekam, ging nach 19 Tagen während einer Injektion plötzlich zu Grunde. Die Section ergab als Todesursache: Luft im Herzen, die vielleicht durch eine Vene, die bei der Injektion zufällig angestochen worden war, dorthin gelangt war. Sämmtliche Organe des Thieres sind gesund, von Tuberkulose nichts nachweisbar. Das Thier war bis zu diesem Tage vollkommen gesund und munter gewesen, nur hatte es um 10 gr an Körpergewickt abgenommen.

Es wurde nun noch ein viertes Kaninchen mit dem Tuberkelsputum geimpft, nachdem es 3 Tage durch die Sonde 1,0 gr Methylindolcarbonsäure in kohlensaurem Natrium gelöst zugeführt bekommen hatte. Vom Tage der Impfung an erhielt es 4 Wochen lang täglich eine Injektion von einer Spritze voll einer 5% alkoholischen Lösung der Methylindolcarbonsäure. Das Thier blieb vollkommen gesund, nahm an Körpergewicht zu und zeigte keinerlei Veränderung.

Das Resultat dieses Versuches ist deshalb nicht besonders zu verwerthen, weil bei keinem Kaninchen, auch bei dem nicht, das gar keine Säure zugeführt bekam, nach dem Tode irgendwelche Anhaltspunkte der durch die Impfung stattgefundenen Infektion mit Tuberkelbacillen nachzuweisen war. Immerhin ist bemerkenswerth, dass das Thier, welches nichts von dem Präparat bekommen hatte, nach so bedeutender Gewichtsabnahme zu Grunde ging, und auch Kaninchen III, das nur ganz geringe Mengen durch Bestreuen der Wunde zugeführt erhalten hatte, nicht am Leben blieb. Jedenfalls ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass durch die Impfung mit dem Sputum irgend eine septische Infektion erfolgte, die

bei Kaninchen II und IV durch Behandlung mit Methylindolcarbonsäure in ihrer Wirksamkeit aufgehalten wurde, während ihr Kaninchen I und III zum Opfer fielen.

VIII. Versuchsreihe.

Dieser Versuch zielte darauf hin, die oben beschriebene Wirkung der Methylindolcarbonsäure als eine die Entwicklung von Mikrokokken verzögernde genauer festzustellen. Zu diesem Zwecke wurden Seidenfäden von etwa $^1/_2$ cm Länge geschnitten und mit Micrococcus prodigiosus imprägnirt. Micrococcus prodigiosus eignet sich zu solchen Zwecken sehr gut, da sein Wachsthum durch seine rothe Farbe und seine Eigenschaft Nährgelatine zu verflüssigen leicht verfolgt werden kann. Nachdem die Seidenfäden $^1/_2$ Stunde in der Imprägnirungsflüssigkeit gelegen haben, werden sie in einem Glasschälchen zum Troknen ausgelegt und mit einer Glasglocke zugedeckt. Nach 24 Stunden werden die Fäden in die zu diesem Zwecke hergestellten Lösungen von Methylindolcarbonsäure und zur Kontrolle auch je ein Faden in absoluten Alkohol und destillirtes Wasser gebracht. In diesen Flüssigkeiten bleiben die Fäden nun wieder 24 Stunden liegen, um nach dieser Zeit auf Nährgelatine, resp. auf Agar-Agar gebracht zu werden, die in kleinen Glasschälchen unter Luftabschluss bereit gehalten wurde. Auf diesen Nährflüssigkeiten sollten sich nun Kulturen von Micrococcus prodigiosus entwickeln. Leider misslang dieser Versuch, so oft ich ihn auch anstellte, immer, und zwar insofern, als eben gar nichts wuchs, auch an den blos in destillirtem Wasser gelegenen mit Micrococcus prodigiosus imprägnirten Fäden sich, ausser zweimal Schimmelpilze, nichts zeigte. Jedenfalls war der zu diesen Versuchen verwendete Micrococcus prodigiosus von Anfang an nicht entwicklungsfähig genug, oder er hat die Eigenschaft seine Entwick-

lungsfähigkeit durch längeres Liegen in Flüssigkeiten einzubüssen. Aus diesem Grunde verwandte ich bei weiteren derartigen Versuchen nicht mehr den Mikrococcus prodigiosus, sondern Mikrococcus pyogenes aureus und den Milzbrandbacillus, nachdem ich ihre Entwicklungsfähigkeit zuvor konstatirt hatte. Zu einem sicheren Resultate führten auch diese Versuche nicht, da sich eben in den schlechten Lösungsverhältnissen der Methylindolcarbonsäure ein nicht zu überwindendes Hinderniss insofern darbietet, als eine vollständige, wirksame Imprägnirung der Seidenfäden mit dem Präparate nicht möglich ist. Bei den in dieser Versuchsreihe nach den verschiedensten Richtungen hin angestellten Versuchen konnte ich eine Eigenschaft der Methylindolcarbonsäure konstatiren, welche vielleicht verdient beachtet zu werden.

Eine auf Agar-Agar geimpfte Cultur von Mikrococcus pyogenes aureus, welche im Brütofen ein äusserst üppiges Wachsthum entfaltete, verbreitete nach Abheben des Deckels von dem die Cultur enthaltenden Schälchen einen abscheulichen Geruch. Die Cultur roch genau wie eine recht stark verjauchte eiternde Wunde. Diese übelriechende Cultur nun bestreute ich oberflächlich mit Methylindolcarbonsäure und stellte sie wieder in den Brütofen, am andern Tag hatte der üble Geruch bedeutend nachgelassen. Nach ausgiebigem Bestreuen der Cultur mit dem Präparat wurde die Cultur wieder in den Brütofen gestellt und anderen Tages war der üble Geruch vollständig verschwunden und an seine Stelle war der angenehm aromatische Geruch der erhitzten Methylindolcarbonsäure getreten. Eine desodorisirende Eigenschaft des Präparates dürfte aus diesem Versuche sicher angenommen werden. Die Entwicklungsfähigkeit der bestreuten Cultur war nach in dieser Richtung angestellten Versuchen vollständig unbeeinflusst geblieben.

IX. Versuchsreihe.

Indem ich damit die Reihe meiner Versuche abschliesse, ist es mir angenehm, gerade bei diesem letzten noch einen Erfolg aufweisen zu können, umsomehr, als es der einzig praktische Versuch ist, der bisher mit der Methylindolcarbonsäure angestellt wurde. Angeregt durch den ausgezeichneten Heilungsvorgang, der durch Bestreuen mit dem Präparate bei Kaninchen III (Versuch VII) zu beobachten gewesen war, unternahm ich es, bei nicht allzu grossen und kleinen Wunden, die sich in meiner Behandlung befanden, die Methylindolcarbonsäure in Anwendung zu bringen. Das Präparat wurde wie Jodoform auf die wunden Stellen gestreut und der Erfolg war ein ausgezeichneter. Es wurden bei etwa 50 Patienten Substanzverluste an den verschiedensten Körpertheilen damit behandelt, sowohl in frischem Zustande als auch eiternde und solche, die schon in Heilung begriffen waren. Die Grösse der behandelten Wunden resp. Substanzverluste schwankt zwischen der eines Kleinfingernagels und der eines 3 Markstückes. Die mit dem Präparate behandelten frischen Wunden granulirten ohne Eiterung schnell zu und bildete sich sehr bald eine neue Epidermis, bei den bereits eiternden liess die Eiterung bald nach und die Heilung erfolgte sehr rasch.

Einen Nachtheil hat dabei die Methylindolcarbonsäure gegenüber dem Jodoform: auf frische Wunden gebracht verursacht sie nämlich einen dem durch Aetzen mit Höllenstein hervorgebrachten ähnlichen Schmerz. Dagegen hat sie vor ihm den Vortheil der Geruchlosigkeit voraus.

Jedenfalls verlohnt es sich der Mühe, diese Eigenschaft der Methylindolcarbonsäure weiter und auch an grösseren Wunden zu versuchen, wozu ich leider keine Gelegenheit hatte.

Durch vorstehende Versuche glaube ich erwiesen zu haben, dass der Methylindolcarbonsäure eine gewisse antiseptische Wirkung nicht abzusprechen sei, und dass demnach die am Anfange dieser Arbeit ausgesprochene Vermuthung ihre Bestätigung gefunden hat.

Wegen der in vorliegender Arbeit erwähnten schwierigen Herstellungsweise und dadurch erschwerten Erhältlichkeit der Methylindolcarbonsäure war es mir sehr erwünscht, durch die Güte des Herrn Dr. v. Gerichten, beschäftigt im Farbwerk von Meister, Lucius und Brüning in Höchst a./M., in den Besitz eines Präparates zu kommen, von dem seiner chemischen Beschaffenheit nach vorauszusetzen war, dass es dieselbe oder doch eine ganz ähnliche Wirkung äussern würde, wie die Methylindolcarbonsäure, und welches den Vorzug hat, dass es leichter zu beschaffen ist als letztere. Dieses Präparat ist die Methylindolessigsäure. Mit dieser Methylindolessigsäure habe ich lediglich dieselben Versuche angestellt wie mit der Methylindolcarbonsäure und zwar nur in der letzten und vorletzten Versuchsreihe, und deckten sich die Resultate der mit beiden Präparaten vorgenommenen Versuche vollkommen.